

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil Bochum“

Chefarzt: Professor Dr. W. T. Ulmer

**ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS
VON β_2 -SYMPATHIKOMIMETIKA BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER BRONCHITIS**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Praktische Medizin
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

WASSIMA NASSERY

Bochum

1983

1982

Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik der
Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten
„Bergmannsheil Bochum“

Chefarzt: Professor Dr. W. T. Ulmer

**ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS
VON β_2 -SYMPATHIKOMIMETIKA BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER BRONCHITIS**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fakultät für Praktische Medizin
an der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von

WASSIMA NASSERY

Bochum

1982

ZUM WIRKUNGSMECHANISMUS
VON α -SYMPATHIKOMimetika BEI PATIENTEN
MIT CHRONISCH OBSTRUKTIVER BRONCHITIS

INAGURAL-DISSERTATION

Erhaltung des Expectorates bei Patienten
der Fakultät für Pharmazie Medizin
an der Universität Bonn

Dekan : Professor Dr.med.Kotzusccheck
Referent : Professor Dr.med.Ulmer
Korreferent : Professor Dr.med.Morgenroth

Tag der mündlichen Prüfung 15.12.1983

INHALTSVERZEICHNIS

<u>A Einleitung</u>	S. 1
a) Anatomie	S. 4
b) Pathophysiologie	S. 6
<u>B Material und Methodik</u>	S. 9
1. Vorbereitung der Patienten	S. 11
2. Anaesthesie	S. 12
I. Pharmakologie	S. 13
a) Bronchodilatoren	S. 13
1. Fenoterol (Berotec ^(R))	S. 13
2. Sch 1000 (Atrovent ^(R))	S. 15
b) Anaesthetika	S. 18
1. Flunitrazepam (Rohypnol ^(R))	S. 18
2. Pentatozin (Fortral ^(R) = Benzamorphingruppe)	S. 19
3. Succinylcholin	S. 20
4. Alloferin ^(R) (Kalabassen-curare)	S. 20
5. Etomidate ^(R) (Hypomidate)	S. 21
Einteilung der Gruppen und Untersuchungsablauf	S. 22
Meßwerte	S. 22
Wirkung von Fenoterol- und Sch 1000-Verabreichung an die oberen Atemwege	S. 26

C Ergebnisse

S. 27

a) Wirkung von Fenoterol-Aerosol (0,25 mg),
an den oberen Atemtrakt gegeben, bei Pa-
tienten mit chronisch obstruktiver Bron-
chitis

b) Wirkung von Fenoterol-Aerosol (0,4 mg),
an den oberen Atemtrakt gegeben, bei Pa-
tienten mit chronisch obstruktiver Bron-
chitis

S. 32

c) Wirkung von Sch 1000- (0,08 mg) Verab-
reichung, an den oberen Atemtrakt gege-
ben, bei Patienten mit chronisch obstruk-
tiver Bronchitis

S. 34

d) Wirkung von Placebo-Inhalation, an den
oberen Atemtrakt gegeben, bei Patienten
mit chronisch obstruktiver Bronchitis

S. 35

D Diskussion

S. 38

1. Wirkung von Fenoterol-(Berotec^(R))-Aero-
sol-Verabreichung an den oberen Atem-
trakt bei Patienten mit chronisch ob-
struktiver Bronchitis

S. 42

2. Wirkung von Sch 1000-Aerosol (Atrovent^(R))
Verabreichung, an den oberen Atemtrakt
gegeben, bei Patienten mit chronisch
obstruktiver Bronchitis

S. 46

E Zusammenfassung

Literatur

Lebenslauf

Zum Wirkungsmechanismus von B_2 -Sympathikomimetika bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

A Einleitung

Weitaus die häufigsten Erkrankungen der Lunge und der Atemwege verursachen als funktionell nachweisbare Störungen eine Obstruktion der Atemwege (BÜHLMANN, 1949; ULMER, 1969).

Zu diesen obstruktiven Atemwegserkrankungen zählen die "chronisch obstruktive Bronchitis", das obstruktive Emphysem, das Asthma bronchiale und verschiedene andere Erkrankungen, die zum Teil synonym verwendet werden.

Die in dieser Arbeit verwendete Diagnose "chronisch obstruktive Bronchitis" wurde nach dem klinischen Befund und nach den Lungenfunktionsergebnissen gestellt. Zur Diagnose wurden obligat funktionelle Befunde gefordert, die eine Obstruktion sicherstellen:

Die obstruktive und die nichtobstruktive chronische Bronchitis ist die häufigste, prognostisch ernsteste und sozial-medizinisch bedeutendste Erkrankung des bronchopulmonalen Systems (ORIE und SLUITER, 1964).

Die obstruktiven und nichtobstruktiven Atemwegserkrankungen sind damit im Verlauf der letzten Jahrzehnte zu einer der großen Volkskrankheiten avanciert und stehen an erster Stelle aller Krankmeldungen in der Bundesrepublik Deutschland (MATTHYS, 1976).



Die Diagnosestellung ist nicht einheitlich, da einmal mit dem Ausfall des 1-Sekundenwertes und einmal nach dem Ergebnis der Strömungswiderstandsmessung mit dem Ganzkörperplethysmographen eingeteilt wird.

Noch problematischer werden derartige Vergleichsuntersuchungen, wenn die Vitalkapazität als objektives Maß der Atemwegsobstruktion verwendet wird. Erhebliche Unsicherheiten bleiben auch bestehen, wenn nach dem klinischen Untersuchungsergebnis, also ohne Funktionsdiagnostik, eingeteilt wird (ULMER, 1979).

Vor allem mit der technischen Ausreifung der Bodyplethysmographie und deren Einführung in die Diagnostik steht eine Methode zur Verfügung, die eine Früherkennung des Formenkreises obstruktiver Atemwegserkrankungen zuläßt (ULMER und REIF, 1965; ULMER et al., 1976). Der besondere Wert dieser Methode besteht darin, daß mit diesem zwar aufwendig-technischen, jedoch leicht zu handhabenden Verfahren eine beliebig wiederholbare Therapiekontrolle möglich ist.

Auf dem Gebiet der Pharmako-Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen sind Fortschritte erzielt worden, seitdem die β -Sympathikomimetika, geeignete Theophyllinpräparate und verträgliche Parasympathikolytika breiten Eingang gefunden haben (ULMEER, 1972, 1975; MATTHYS, 1976; LÖLLGEN et al., 1976a, 1976b; ZIMMERMANN et al., 1980a).

In letzter Zeit gewinnt die chirurgische Intervention bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zunehmend an Beachtung: heute noch geübt in Fällen unzureichender pharmako-therapeutischer Beeinflussung (ULMER et al., 1982). WIESNER et al. (1976) berichten über beeindruckend gute Ergebnisse nach Glomusresektion, unter Schonung der Barorezeptoren, bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.

Die Anfänge der chirurgischen Therapie beim Asthma bronchiale gehen bereits in die 30er Jahre zurück. Sie reichen über Eingriffe am vegetativen Nervensystem (FUCHS, 1965; FUCHS und GRONEMEYER, 1961) bis zur Teil- bzw. Totalexstirpation (GANZ, 1965; PFAERSCHNER und STRESEMANN, 1965) des Glomus caroticum.

In allerjüngster Zeit wurden auch verschiedene sensorische Nerven durchtrennt (ZIMMERMANN et al., 1983). Diese Teilaspekte haben in der Pulmonologie große theoretische Fortschritte gebracht. Bei den obstruktiven Atemwegserkrankungen darf davon ausgegangen werden, daß hier immunbiologische Vorgänge, elektrophysiologische Fehlsteuerung und genetische Präformierung in komplizierter Form miteinander verknüpft sind.

Die chronische Bronchitis wird in ihren leichteren Formen, mit gelegentlichem Räuspern und ganz ohne Auswurf, nicht als "Krankheit" empfunden. Ausgesprochene Krankheitsbedeutung erhält die Bronchitis, wenn sie mit Atemnot einhergeht. Die Atemnot wird im wesentlichen durch

erhöhte Strömungswiderstände in den Atemwegen hervorgerufen (ULMER, 1965, 1979; ULMER et al., 1966).

a) Anatomie

Bei allen Untersuchungen zur Erkennung von Kausalzusammenhängen der Mechanismen, die bei der Obstruktion der Atemwege eine wesentliche Rolle spielen, nimmt die glatte Muskulatur des Tracheo-Bronchialbaumes und deren nervale Versorgung eine Schlüsselstellung ein: sie ist ein anschleichender Effektor. Ihr wird eine wesentliche Kontrollfunktion der Strömungswiderstände zugeschrieben (REICHEL, 1965; ULMER, 1971b, 1972; ULMER et al., 1966; MACKLEM und MEAD, 1967; MACKLEM et al., 1969). Die glatten Muskelzellen sind spindelförmig, etwa 50 - 400 μm lang und 2 - 5 μm dick. Die Muskularis im Tracheo-Bronchialbaum besteht aus vielen Bündeln. Diese verlaufen in den proximalen Abschnitten annähernd quer und überkreuzen sich dabei zum Teil (MILLER, 1921; VON HAYEK, 1970; SCHÜLER, 1970).

In den kleinen Bronchien ist, mit Ausnahme der Teilungsstellen, die Muskularis aus der Verbindung mit anderen Wandschichten gelöst (SCHÜLER, 1970).

Die Selbständigkeit der Muskularis wird lediglich in den Bronchioli durch den Einbau in das angrenzende Lungengewebe aufgehoben (VON HAYEK, 1970). Die muskuläre Ausstattung des Bronchialbaumes findet ihren Abschluß in den

Alveolareingangsringen. Diese sind allerdings nicht als Sphinkteren aufzufassen (VON HAYEK, 1970), sondern die Muskelfasern überkreuzen sich winklig, so daß die muskuläre Begrenzung meist ein Fünf- oder Sechseck darstellt. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß nach VON HAYEK (1970) dünne Muskelbündel im allgemeinen in elastische Fasern übergehen (VON HAYEK, 1970; STÖHR, 1957). Damit können sie als Spannmuskel der elastischen Fasern dienen (VON HAYEK, 1970).

Die Änderung der Lumenweite der Bronchien darf heute als eine wesentlich aktive Funktion der Muskularis der luftleitenden Abschnitte der Lunge angesehen werden.

Durch seinen anatomischen Bau und gesteuert durch physiologische Regelsysteme kann das Bronchialsystem auf exogene und endogene Einflüsse in vielfältiger Form reagieren, es hat darüber hinaus Möglichkeiten zur Anpassung an pathogene Faktoren.

Tierexperimentell wurde nachgewiesen, daß die Kontraktur der Muskularis einen vollständigen Verschuß der Bronchien bewirken kann (SCHÜLER, 1970; MACKLIN, 1932; MCDOUGAL und WEST, 1953; VON HAYEK, 1970 u.a.). Der vollständige Verschuß vollzieht sich durch Längsfaltung der Schleimhaut (VON HAYEK, 1970; SCHÜLER, 1970).

b) Pathophysiologie

Aus pathophysiologischer Sicht erweist sich, daß der Tonus der Bronchialmuskulatur eine wichtige Rolle spielt. Mehrere Untersuchungen weisen darauf hin, daß das parasympathische Nervensystem eine dominierende Rolle beim Kontraktions/Relaxationszyklus der Bronchialmuskulatur spielt (VASTAG et al., 1976; NADEL und WIDDICOMBE, 1962; ULMER und ISLAM, 1974; WIDDICOMBE, 1961, 1964). Verschiedene Reize können einen akuten Bronchospasmus, durch Stimulierung sensorischer Rezeptoren, einen cholinergischen Reflexmechanismus erzeugen (ISLAM und ULMER, 1973).

Der Einfluß des Nervus vagus auf die antigen-induzierte Bronchokonstriktion ist im experimentellen Asthma-Modell sicher nachgewiesen. Die Fasern des N. vagus, welche zur Lunge ziehen, setzen sich zweifellos auch aus Bahnen zusammen, welche der Sensibilität der Bronchialschleimhaut dienen. Die zentripetalen Lungenäste des Vagus sollen auch sensible Fasern führen, deren Reizung auch zu den zentrifugalen Bahnen führt. Bei Reizung dieser Fasern kontrahiert sich die glatte Bronchialmuskulatur (MÜLLER, 1911).

Die Vorstellung, daß die sowohl durch Allergene als auch durch Histamin, Serotonin und Prostaglandin F_2 -alpha auslösbare Bronchokonstriktion vorwiegend über die Reizung

sensorischer Rezeptoren im Bronchialbaum hervorgerufen wird, deren zentripetale und zentrifugale Wege über den Nervus vagus laufen, wird durch mehrere Untersuchungen im Tierexperiment bestätigt (ZIMMERMANN et al., 1976; ISLAM et al., 1975; ULMER und ISLAM, 1974).

Zwei Gruppen von Rezeptoren werden als bronchopulmonale Rezeptoren bezeichnet:

1. die "pulmonary stretch-receptors", welche durch Expansion der Lunge stimuliert werden (HERING-BREUER-Reflex) (WIDDICOMBE, 1964; FILLINZ und WIDDICOMBE, 1972). Die für diesen Reflex verantwortlichen Rezeptoren sind relativ unsensibel auf chemische und pharmakologische Reize sowie auf pathologische Änderungen der Lunge.

2. Die Rezeptoren, die als diejenigen für die stärkste Reflexaktivität zu bezeichnen sind, werden unterteilt in:

- a) lung irritant receptors, die sich in und unter dem Epithel der Luftwege befinden und über einen myelinisierten vagalen Nervenast mit geringem Durchmesser verbunden sein sollen (MILLS et al., 1969),
- b) die J-Rezeptoren, die sich in der Alveolarwand befinden und nicht myelinisierte vagale afferente Fasern haben sollen (PAINTAL, 1970).

Das Ziel der nachfolgend beschriebenen Untersuchungen war, den Wirkort eines β_2 -Sympathikomimetikums (Fenoterol) (Berotec^(R)) und eines Atropinderivates (Sch 1000) (Atrovent^(R)) am Tracheobronchialbaum bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis zu untersuchen.

Die Sympathikomimetika und die Atropinabkömmlinge sind wichtige Medikamente bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis. Eine gezielte Anwendung kann erreicht werden, wenn die Medikamente als Aerosol verabreicht werden, im Vergleich zur parenteralen Gabe (THIRINGER und SVEDMYR, 1976). Jedoch bleibt der Wirkort dieser Medikamente bei der Aerosol-Verabreichung unbekannt. Es wird angenommen, daß der Teil der β_2 -Sympathikomimetika, der im Nasen-Rachenraum deponiert wird, keine bronchodilatatorische Wirkung hat (GREASER und ROWE, 1935; KRIEGER, 1975; SCHWITTER, 1975).

Frühere tierexperimentelle Untersuchungen haben bewiesen, daß die antigen-induzierte Bronchokonstriktion durch Verabreichung von Fenoterol-Aerosol, an die oberen Atemwege gegeben, verhindert werden kann (ZIMMERMANN et al., 1980a u.b; ULMER und ZIMMERMANN, 1979).

Die hier vorgelegten Untersuchungen sollten zeigen, inwieweit die Wirkung der β_2 -Sympathikomimetika und der Atropinderivate lokalisiert werden kann und inwieweit diese entfernt von den für die Strömungswiderstände verantwortlichen Bronchialbereichen entscheidende Wirkungen entfalten.

B Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an 14 Patienten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Das Alter der Patienten lag zwischen 46 und 78 Jahren (Durchschnittsalter: 59,2 Jahre). Die Patienten litten an chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung und befanden sich in stationärer Behandlung der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten "Bergmannsheil Bochum". Über die Durchführung dieser Untersuchung sind die Patienten eingehend aufgeklärt worden. Die mündliche Zustimmung der Patienten lag vor.

Patienten Fenoterol- Gruppe I	Geschlecht	Alter	chronisch obstruktive Atemwegs- erkrankun- gen/Jahre	R_t $\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$	IGV/ml
1	m	50	10	13.66	7.120
2	m	53	30	15.06	7.460
3	m	58	8	12.19	5.840
4	m	70	20	6.8	5.930
5	m	70	20	10.55	7.880
6	m	46	10	9.27	5.630
$\bar{X}$		57.8		11.25	6.643
SD		10.2		3.0	9.596
Fenoterol- Gruppe II					
1	w	49	4	3.69	4.456
2	w	48	12	3.25	5.050

Tab. I: Alter, Geschlecht, Erkrankungsschema und Lungenfunktionswerte der Untersuchungsgruppe, bei der Fenoterol verabreicht wurde.

Patienten Sch 1000	Geschlecht	Alter	chron.obstruktive Atemwegs- erkrankung/Jahre	R_t $\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$	IGV/ml
1	m	49	15	3.28	5.490
2	m	78	10	6.07	4.360

Tab. II: Alter, Geschlecht, Erkrankungsschema und Lungenfunktionswerte der Untersuchungsgruppe, bei der Sch 1000 verabreicht wurde.

Kontroll- gruppe	Geschlecht	Alter	chron.obstruktive Atemwegs- erkrankung/Jahre	R_t $\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{l} \cdot \text{s}^{-1}$	IGV/ml
1	m	71	30	13.54	6.600
2	m	60	30	20.85	7.900
3	m	50	10	10.18	7.920
4	m	78	6	7.3	3.860
$\bar{X}$		64,7	19	13.4	6.570
$\pm$ SD		12.3	12.8	5.99	1.909

Tab. III: Alter, Geschlecht, Erkrankungsschema und Lungenfunktionswerte der Untersuchungsgruppe, bei der Kochsalz verabreicht wurde.

Der Strömungswiderstand in den Atemwegen (Resistance = R_t) und das intrathorakale Gasvolumen (IGV) wurden ganzkörperplethysmographisch nach ULMER und REIF (1965) bestimmt und ermittelten eine objektive Beurteilung des Krankheitsbildes. Die Patienten wurden in 4 Gruppen unterteilt:

- Gruppe 1: 6 Patienten erhielten 0,25 mg Fenoterol*-Aerosol, an den oberen Atemtrakt gegeben.
- Gruppe 2: 2 Patienten erhielten die doppelte Dosis Fenoterol-Aerosol (0,5 mg), an den oberen Atemtrakt gegeben.
- Gruppe 3: 2 Patienten erhielten Sch 1000** (Atrovent^(R)) (0,08 mg).
- Gruppe 4: 4 Patienten dienten als Kontroll-Gruppe und erhielten nur Kochsalz.

1. Vorbereitung der Patienten

12 h vor Untersuchungsbeginn wurden den Patienten keine bronchodilatatorischen Medikamente mehr verabreicht. Am Vormittag des Untersuchungstages wurden die R_t und das IGV ganzkörperplethysmographisch nach ULMER und REIF (1965) bestimmt. Durch dieses Verfahren ist eine kontinuierliche Registrierung des Alveolardruckes ohne künstlich veränderte Strömungsbedingungen möglich geworden. Dem technischen Aufwand der Methode stehen eine Reihe großer Vorteile gegenüber. Zum Beispiel kann für die Emphysem-Diagnostik außer der Resistance in einem

* Fenoterol = Berotec^(R) d.Fa.Boehringer, Ingelheim/Rhein

** Sch 1000 = Atrovent^(R) d.Fa.Boehringer, Ingelheim/Rhein

Meßgang auch das IGV bestimmt werden. Damit erübrigt sich die zeitraubende Messung des funktionellen Residualvolumens (FRV) mit der Heliummethode. Die ganzkörperplethysmographische Messung dauert nur wenige Minuten; dadurch sind häufiger Verlaufscontrollen möglich und die Belastung für die Patienten ist minimal. Es können somit auch Schwerkranke untersucht werden. Die Therapieerfolge sind einwandfrei objektivierbar (ULMER et al., 1976). Die Untersuchung wurde jeweils um 14,00 Uhr durchgeführt.

2. Anaesthesie

Vor Beginn der Untersuchung - nach Lagerung der Patienten auf dem Untersuchungstisch - wurde die EKG-Überwachung durchgeführt und ein intravenöser Zugang angelegt. Nach Feststellung der Puls- und Blutdruckausgangswerte erhielten - abhängig von individuell unterschiedlichen Ausgangslagen - die Patienten in allen 4 Gruppen 10 min vor der Narkose als Prämedikation eine intravenöse Injektion von 0,25 - 0,8 mg Rohypnol^(R) (Flunitrazepam) (0,005 - 0,030 mg/kg KGW) sehr langsam - mit einer Geschwindigkeit von 1 ml = 1 mg/30 s - und Pentatozin 15 - 30 mg injiziert.

Nach Gabe dieser Medikamenten-Kombination kommt es zu einer guten Analogsedierung. Danach wurde eine Oesophagussonde angelegt.

In allen Gruppen wurde die Narkose nach vorheriger Gabe von Diallylnontoxiferin (Alloferin^(R)), 4 mg/50 kg KGW, mit Etomidate (Hypomidate^(R)), bis zum Verschwinden des Lidreflexes, eingeleitet. Die Patienten wurden über eine Maske mit Sauerstoff beatmet und nach Gabe von Succinylcholin (1 mg/kg KGW) mit einem Spezial-Endotrachealtubus oral intubiert. Der an der Außenseite des Tubus angebrachte Schlauch diente zur Aerolisierung der oberen Atemwege.

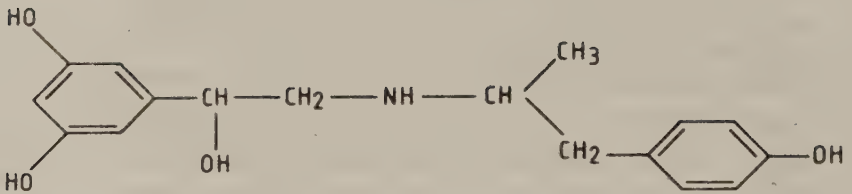
Anschließend wurde die Narkose mit Etomidate-Tropflösung (100 mg Etomidate in 500 ml HL₅-Lösung) aufrecht erhalten, und zwar unter ständiger Überwachung durch EKG, Pulsmonitor und Blutdruckmessung. Die Patienten wurden mit 35% O₂ und 65% Lachgas beatmet. Nach dem Einsetzen der Spontanatmung der Patienten wurde mit der Untersuchung begonnen. Während der ganzen Untersuchungszeit atmeten die Patienten spontan (Raumlufte).

I. Pharmakologie

a) Bronchodilatoren

1. Fenoterol (Berotec^(R))

(1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[1-(4-hydroxy-benzyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrobromid) (Prüfsubstanzbezeichnung: Th 1165) (internat.Kurzbezeichnung: INN) (Fa. Boehringer, Ingelheim/Rhein).



Fenoterol (chem. Formel)

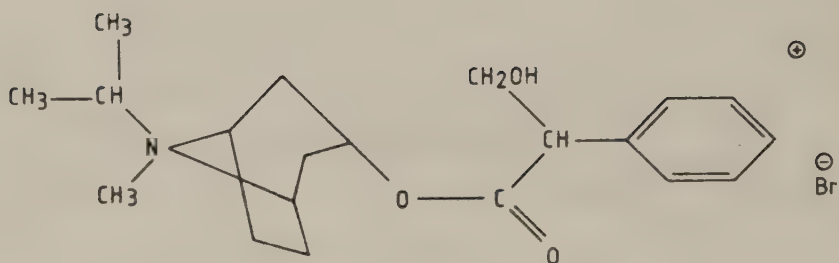
Chemische Formel für Fenoterol (Berotec^(R)).

Fenoterol (Berotec^(R)) ist als ein selektives β_2 -stimulierendes Bronchospasmolytikum bekannt. Seine chemische Struktur ist durch Resorcin mit einer Äthanol-amin-Gruppe gekennzeichnet, die durch eine Seitenkette am Stickstoff mit einem Phenolrest ausgezeichnet ist. Diese Struktur favorisiert eine Wirkungsverstärkung am Bronchus mit Zurückdrängung der cardialen Wirkung, so daß eine sehr hohe β_2 -Spezifität gegeben ist (HERXHEIMER, 1975; RACKEMANN, 1940; BERG et al., 1971; STEPANEK, 1978).

Das Molekül trägt 2 asymmetrische Kohlenstoffatome, wobei die Konfiguration an den beiden asymmetrischen Kohlenstoffatomen besonders günstig für die Wirkung auf die β_2 -Rezeptoren ist (HERXHEIMER, 1975).

2. Sch 1000 (Atrovent^(R))

((8 r)-8-Isopropyl-3alpha-[(-)-tropoyl-oxy]-1 alphaH,
5 alphaH-tropanium-bromid).



SCH 1000 (Chemische Formel)

Chemische Formel für Sch 1000 (Atrovent^(R)).

Sch 1000 dient der Vorbeugung und Behandlung von Atemnot bei chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale. Durch den besonderen Charakter seines Wirkstoffs (Anticholinergicum) unterscheidet es sich grundsätzlich von den üblichen Broncho-Spasmolytica.

Der Wirkstoff zeichnet sich durch eine sehr hohe Wirkstärke aus. Daher ist die Wirkstoffmenge in der Einzeldosis von Atrovent^(R) außerordentlich niedrig. Die Wirkung besteht sowohl im Schutz vor bronchokonstriktorisches Reizen (z.B. Zigarettenrauch, Kaltluft) sowie anderen Reizstoffen als auch in der Aufhebung der Bronchokonstriktion durch Hemmung der über den N. vagus vermittelten Bronchokonstriktion. Deshalb empfiehlt sich die regelmäßige vorbeugende Anwendung von Atrovent^(R), besonders bei chronischer Bronchitis mit bronchialer Hyperreaktivität. (ULMER et al., 1973; ULMER, 1971b).

Die Wirkung erfolgt bei inhalativer Anwendung nachweislich lokal, so daß systemische Nebenwirkungen nicht vorkommen. Deshalb eignet sich Atrovent^(R) auch für Asthma Patienten mit Herz- und Kreislauferkrankungen. Wirkung und Verträglichkeit werden auch bei längerer Anwendung nicht beeinträchtigt. In Einzelfällen können als lokale Reaktionen Mundtrockenheit und, wenn der Wirkstoff unvorsichtigerweise in die Augen gesprüht wird, leichte und reversible Akkomodationsstörungen auftreten.

Ipratropiumbromid wurde an verschiedenen Spezies, insbesondere: Maus, Ratten, Meerschweinchen und Hund, an Organpräparaten und am Ganztier untersucht (BAUER und WICK, 1973; BAUER, 1974; OFFERMEIER, 1975).

An der glatten Muskulatur war im allgemeinen eine spasmolytische Wirkung nachzuweisen. Besonders ausgeprägt war die spasmolytische Wirkung am Bronchus und auch nach Anwendung der niedrigsten Dosierung noch vorhanden. Die höchste spasmolytische Wirkungsintensität zeigte Ipratropiumbromid demnach an der Bronchialmuskulatur, gefolgt von Darm und Harnblase. Andere Wirkungen, die zum Teil erst nach wesentlich höheren Dosierungen auftreten, waren: Mydriasis, Speichel- und Magensekretionshemmung und in noch weiterem Abstand zur bronchospasmolytischen Dosis: leichter Herzfrequenzanstieg und Blutdrucksenkung. Wirkungen am Zentralnervensystem konnten nach Ipratropiumbromid nicht nachgewiesen werden (BAUER et al., 1976).

b) Anaesthetika

1. Flunitrazepam (Rohypnol^(R))

Als eine Entwicklung aus den Benzodiazepinen ist das reine Hypnoticum Flunitrazepam anzusehen.

Die Substanz besitzt sedative, hypnotische, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Sie wird nicht nur als Schlafmittel am Vorabend der Operation, sondern auch zur Induktion in der Anaesthesie verwendet. Die maximale Wirkung nach 0,02 - 0,03 mg/kg KGW tritt innerhalb einiger Minuten (5 min) ein, die Wirkdauer ist unterschiedlich. (BRÜCKNER et al., 1977).

Flunitrazepam potenziert, ohne eigene schmerzstillende Wirkung zu besitzen, zentral angreifende Analgetika und Neuroleptika. Die wichtigen Metabolite von Flunitrazepam sind das N-desmethyl-Derivat und das 7-Amino-Derivat. (BRÜCKNER et al., 1977).

2. Pentatozin (Portral^(R)) = Benzamorphingruppe

In der Benzamorphingruppe hat sich bisher nur Pentazocin durchgesetzt. Der Abbau von Pentazocin vollzieht sich über die terminalen Methylgruppen der Dimethylallyl-Seitengruppen. Weniger als 5% der applizierten Dosis erscheinen unverändert im Urin (PITTMAN et al., 1969), 20 - 30 mg sind in ihrer Wirkung mit 10 mg Morphin zu vergleichen. Die Wirkdauer beträgt ungefähr 4 h, sie ist also kürzer als beim Morphin.

Nebenwirkungen, wie Übelkeit und Erbrechen, sind selten. Sie steigen beträchtlich an, wenn die therapeutische Einzeldosis über 60 mg intramuskulär erhöht wird. Bei normaler Dosierung sind keine signifikanten Veränderungen des kardiovaskulären Systems festzustellen,

insbesondere ist kein Anstieg des Pulmonalarterien-
druckes nachweisbar (BENZER et al., 1977).

3. Succinylcholin

Suxamethaninchlorid (Succinyl-Asta, Pantolax, Zystenon).

Succinylcholin, ein Dicholin ester aus Bernsteinsäure, ist ein depolarisierendes Muskelrelaxans. Seine Wirkdauer beträgt nur 3 - 5 min und ist abhängig von der Rückdiffusion des Succinylcholins von der postsynaptischen Membran in den extrazellulären Raum und seinem schnellen enzymatischen Abbau im Organismus (DUDZIAK, 1980a).

Depolarisierende Relaxantien bewirken, wie das physiologische Acetylcholin, eine allerdings zeitlich wesentlich verlängerte Depolarisation, die sich durch fascikulierende, fibrillierende Muskelkontraktion kenntlich macht und postoperativ für gelegentliche Myalgesien, vorwiegend im Bereich der Rücken- und Wadenmuskulatur, verantwortlich ist. (STÖCKER, 1972).

4. Alloferin^(R) (Kalabassen-curare)

Diallyl-nar-toxiferin (Alloferin)

Es handelt sich um das am stärksten aktive Alkaloid des Curare-Typs (a-Toxiferin, c-curarin).

Im allgemeinen haben die Kalabassen-Alkaloide trotz ihrer sehr stark ausgeprägten muskelrelaxierenden Potenz nur geringe Nebenwirkungen auf Blutdruck und Herz (DUDZIAK, 1980b).

5. Etomidate^(R) (Hypomidate)

Das barbiturfreie Hypnotikum Etomidate ist eine Verbindung aus der Gruppe von Schlafmitteln mit Imidazol-carboxylat-Struktur. Wie von Janszen et al. (1975) beschrieben, wurde es nach ausgedehnten klinischen Prüfungen 1977 als "Hypomidate" in der Bundesrepublik Deutschland registriert.

Die Substanz ist sehr schlecht wasserlöslich und befindet sich deshalb in Ampullen in einer 35%igen Propylen-Glykol-Lösung. Eine intravenöse Injektion von 0,3 mg/kg KGW Etomidate führt in wenigen Sekunden zu einem Schlaf, der 3 - 5 min dauert.

Etomidate zeigte keine Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion. Koronardurchblutung, Koronarwiderstand, arteriovenöser Sauerstoffverbrauch verändern sich nicht oder nur sehr wenig (KETTLER et al., 1977).

Durch Etomidate können gelegentlich Myoklonien ausgelöst werden. Diese Myoklonien lassen sich durch eine adäquate Prämedikation, z.B. mit Thalamonal^(R) oder Fentanyl^(R) (0,1 bis 0,15 mg) weitgehend beherrschen.

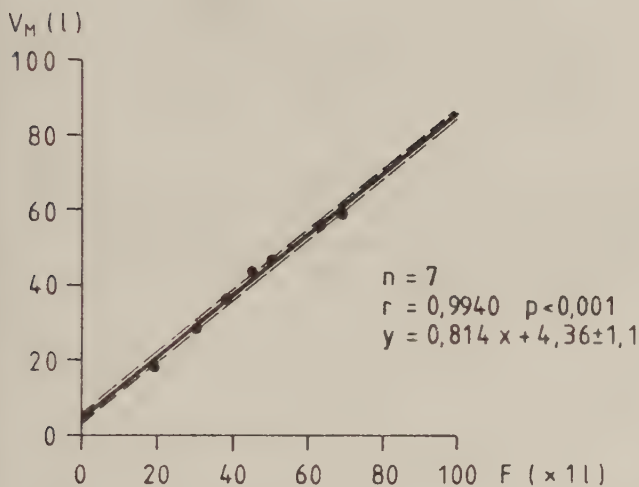
Einteilung der Gruppen und Untersuchungsablauf

Nach Einleitung der Narkose wurden die Patienten mit einem Endotracheal-Spezialtubus intubiert (s.S.13). Bis zum Einsetzen der Spontanatmung wurden die Patienten beatmet und anschließend wurde der Endotrachealtubus mit einem Pneumotachographen verbunden.

Meßwerte

Folgende Parameter wurden während des Versuchsablaufs registriert:

1. Die Strömung wurde durch einen Pneumotachographen, Typ A. Fleisch (Fa. H. Sachs, Elektronik, Freiburg i.Br.) registriert.
2. Das Atemzugvolumen (AZV) wurde mittels elektrischer Integration der registrierten Strömungsmessung erhalten. Die Integration entspricht einer linearen Beziehung zwischen Frequenz und Volumen (Abb. 1).



M1498 / 82

Abb. 1: Verhältnis zwischen gemessenem Minutenvolumen und theoretischem Minutenvolumen bei verschiedenen Frequenzen.

3. Die Atemfrequenz wurde aus der registrierten Atemtiefe ausgezählt.

4. Der Oesophagusdruck (ΔP_{oes}) wurde mit Hilfe einer Oesophagussonde über den Statham Transducer (Fa. H. Sachs Elektronik, Freiburg) aufgenommen.

5. Als relatives Maß für die Strömungswiderstände in den Atemwegen dienten die per 100 ml Atemzugvolumen erforderlichen oesophagealen Druckdifferenzen ($\Delta P_{\text{oes}}/100 \text{ ml AZV}$) (Abb. 2) (ZIMMERMANN et al., 1980b).

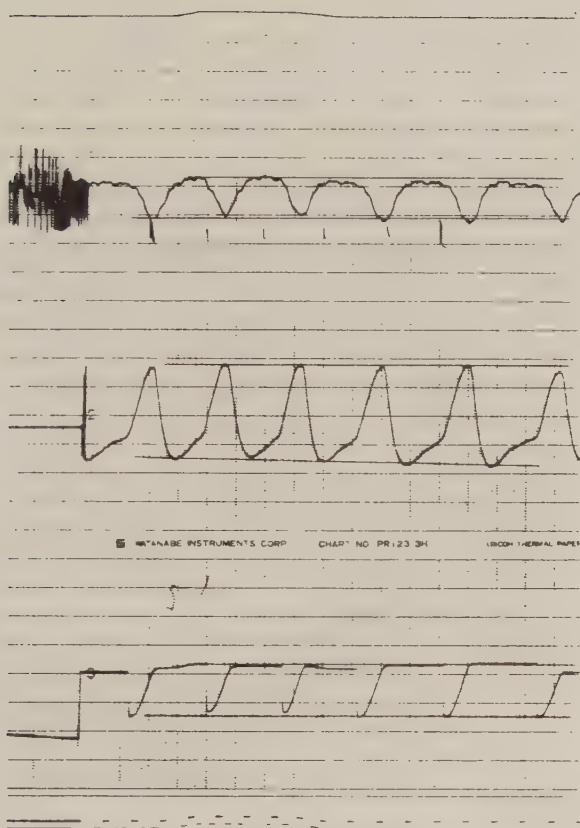


Abb. 2: Registrierung des Atemzugvolumens (1 cm = 100 ml, unten), Strömung (1 cm = 200 ml/s, Mitte) und Oesophagusdruck (1 cm = 10 mm Hg, oben) in den eigenen Untersuchungen an Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung (Geschwindigkeitsregistrierung = 10 mm/s).

Die dynamische Elastance erwies sich unter unseren Versuchsbedingungen als zuverlässiges Maß der Strömungswiderstände in den Atemwegen, wie entsprechende ganzkörperplethysmographische Vergleichsmessungen gezeigt haben (ZIMMERMANN et al., 1980b).

6. Blutdruck und Pulsfrequenz wurden vor, während und 5 sowie 10 min nach der Verabreichung des Aerosols gemessen.

Wirkung von Fenoterol- und Sch 1000-Verabreichung an die oberen Atemwege

Gruppe 1: 6 Patienten erhielten eine 0,5%ige Fenoterol-Aerosol-Lösung an den oberen Atemtrakt verabreicht (durch den Zuleitungsschlauch des Endo-Tracheal-Tubus) in einer Gesamtdosierung von 0,25 mg innerhalb von 18 min.

Gruppe 2: 2 Patienten erhielten eine 5%ige Dosis Fenoterol-Aerosol-Lösung an den oberen Atemtrakt verabreicht mittels eines Pari-Aerolisators (Gesamtdosierung: 0,4 mg) (1 min).

Gruppe 3: 2 Patienten erhielten eine 0,025%ige Sch 1000-Lösung in der gleichen Verabreichungsart, wie für Gruppe 2 beschrieben, an den oberen Atemtrakt (Gesamtdosis 0,08 mg) (2 min).

- 27 -

Gruppe 4: 4 Patienten erhielten eine NaCl-Lösung, an den oberen Atemtrakt gegeben, in der gleichen Verabreichungsform wie für Gruppe 1 beschrieben. Bei allen 4 Versuchsgruppen wurde die Aerosol-Verabreichung in der gleichen Art und Weise vorgenommen.

Am nächsten Tag wurden jedem Patienten der Gruppe 1 und 4 2 Hübe Fenoterol-Dosier-Aerosol verabreicht (0,4 mg). Vor und nach dieser Fenoterolgabe wurden die R_t und das IGV ganzkörperplethysmographisch gemessen. Diese zusätzliche Untersuchung wurde unter den gleichen Bedingungen wie am Vortag durchgeführt, d.h. um die gleiche Tageszeit und die Patienten hatten 12 h lang keine bronchodilatatorische Medikation erhalten.

C Ergebnisse

a) Wirkung von Fenoterol-Aerosol (0,25 mg), an den oberen Atemtrakt gegeben, bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

Die Wirkung von Fenoterol-Aerosol (0,25 mg), an den oberen Atemtrakt deponiert, ist in Abbildung 3a dargestellt.

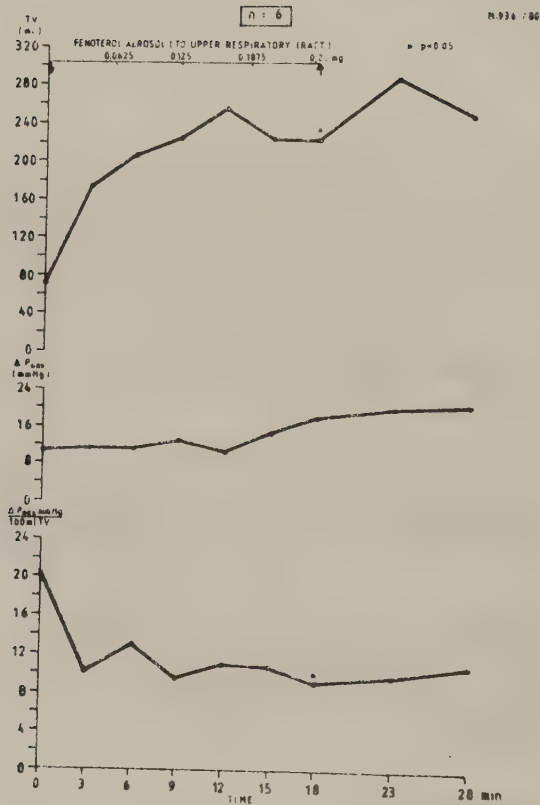
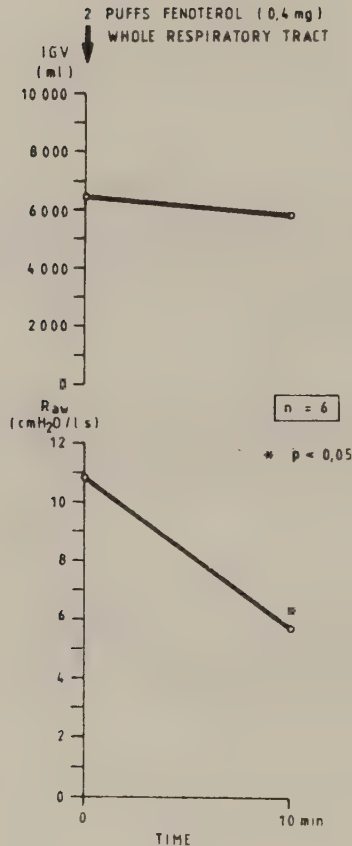


Abb. 3a: Mittelwerte von Edyn ΔP_{oes} mm Hg
 100 ml AZV
 (unten), ΔP_{oes} (mm Hg) (Mitte) und
 AZV (ml) (oben) während der Unter-
 suchungsreihe mit Fenoterol-Verab-
 reichung (0,25 mg) an den oberen
 Atemtrakt (n = 6).

Diese Verabreichungsart hat einen signifikanten Einfluß auf die Strömungswiderstände in den Atemwegen. Bei dieser Art von Fenoterolgabe fallen die Edynwerte signifikant ab ($p < 0,05$).

Das Atemzugvolumen (AZV) nimmt im Mittel um 151 ml ($p < 0,05$) während der Verabreichung von Fenoterol-Aerosol, an die oberen Atemwege gegeben, zu. Während der Aerosolgabe steigt ΔP_{oes} im Mittel um 7 mm Hg an.

Abbildung 3b zeigt die Wirkung von Fenoterol-Dosier-Aerosol, an den gesamten Atemtrakt gegeben, bei der gleichen Untersuchungsgruppe wie in Abbildung 3a.



M937 / 80

Abb. 3b: Mittelwerte von R_t (cm H₂O/l·s) (unten) und IGV (ml) (oben) der gleichen Untersuchungsreihe wie in Abbildung 3a, während Fenoterol-Dosier-Aerosol-Verabreichung (0,4 mg) an den gesamten Atemtrakt gegeben (n = 6)

Die Strömungswiderstände in den Atemwegen sinken auch unter dieser Art der Fenoterol-Verabreichung signifikant ab ($p < 0,05$). Ein deutlicher Einfluß auf die IGV-Werte konnte nicht beobachtet werden.

Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte von E_{dyn} und R_t in Prozent zum Ausgangswert während dieser Untersuchungsreihen mit Fenoterol-Aerosol in einer Konzentration von 0,25 mg an den oberen Atemtrakt verabreicht und von Fenoterol-Aerosol (0,4 mg) an den gesamten Atemtrakt gegeben (Abb. 4).

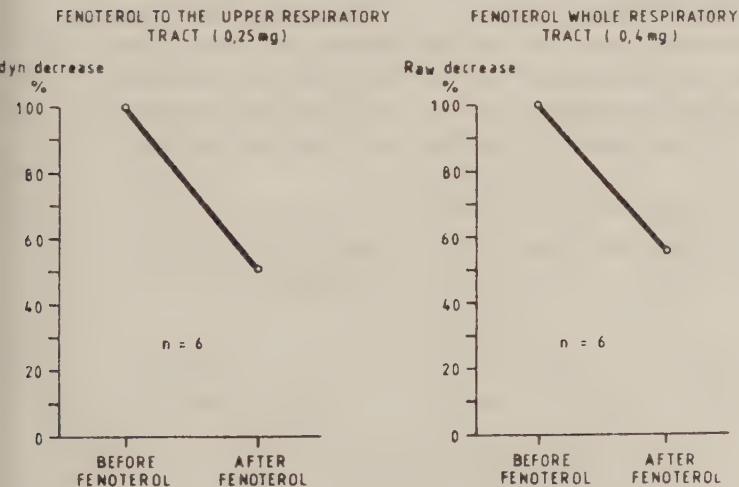


Abb. 4: Mittelwerte von E_{dyn} und R_t in Prozent zum Ausgangswert (entsprechend den Untersuchungsreihen in Abbildung 3a und 3b).

Nach der Verabreichung von Fenoterol-Aerosol an die oberen Atemwege nahm Edyn um durchschnittlich 50% ab. Unter Fenoterol-Dosier-Aerosol, an den gesamten Atemtrakt gegeben, sank die totale Resistance um durchschnittlich 45% ab.

b) Wirkung von Fenoterol-Aerosol- (0,4 mg) Verabreichung an den oberen Atemtrakt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

0,4 mg Fenoterol-Aerosol, an den oberen Atemtrakt gegeben, zeigten, wie bei 0,25 mg, eine deutliche Senkung der Edyn-Werte. Bei diesen Patienten wurde keine Verabreichung von Fenoterol an den gesamten Atemtrakt durchgeführt, da hier diese Untersuchung aus technischen Gründen leider nicht möglich war.

Abbildung 5 zeigt die Einzelwerte von Edyn von 2 Patienten, bei denen 0,4 mg Fenoterol-Aerosol an den oberen Atemtrakt verabreicht wurden.

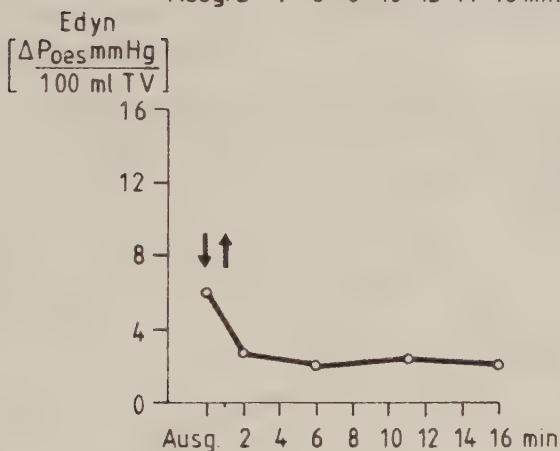
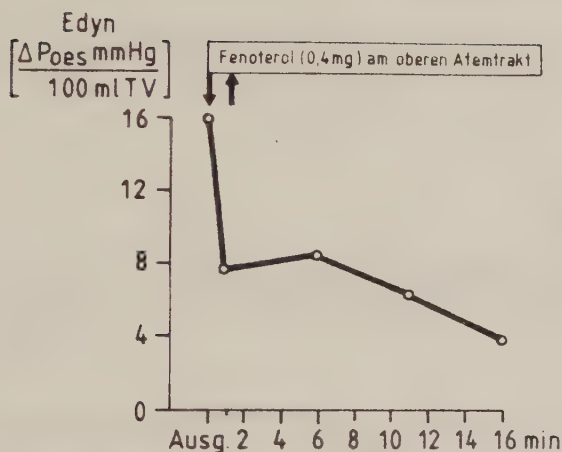


Abb. 5: Einzelwerte von Edyn ($\frac{\Delta P_{oes} \text{ mmHg}}{100 \text{ ml AZV}}$)
 während der Untersuchungsreihe mit
 Fenoterol-Aerosol-Verabreichung
 (0,4 mg) an den oberen Atemtrakt.

c) Wirkung von Sch 1000- (0,08 mg) Verabreichung an den oberen Atemtrakt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

Abbildung 6 zeigt die Einzelwerte von Edyn bei 2 Patienten während der Verabreichung von Sch 1000 (0,08 mg) an den oberen Atemtrakt.

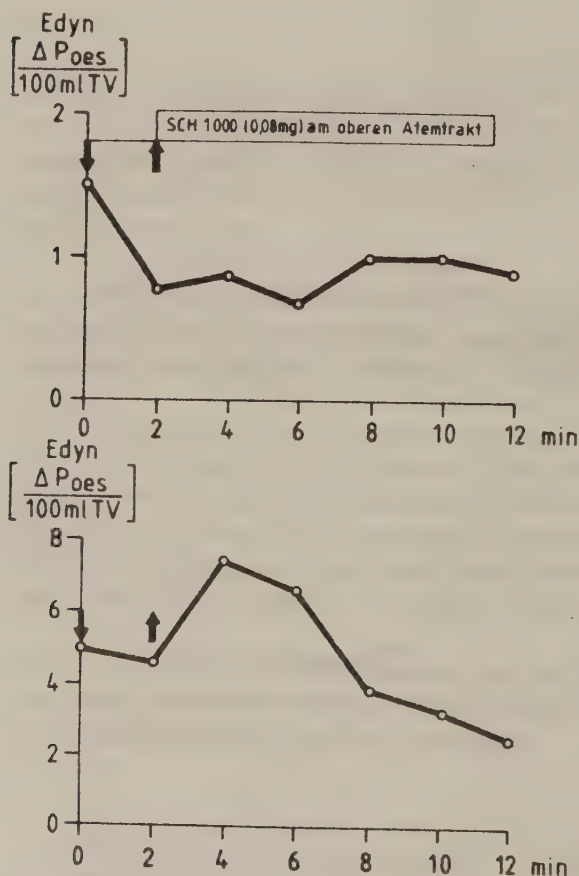


Abb. 6: Einzelwerte von Edyn $\frac{\Delta P_{oes} \text{ mm Hg}}{100 \text{ ml AZV}}$ während der Untersuchungsreihe mit Sch 1000 (0,08 mg) an den oberen Atemtrakt gegeben.

Diese orientierenden Ergebnisse mit Sch 1000 lassen keine endgültigen Schlußfolgerungen zu. Weitere Untersuchungen müßten in dieser Richtung durchgeführt werden.

d) Wirkung von Placebo-Inhalation, an den oberen Atemtrakt gegeben, bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

Die Verabreichung von physiologischer Na-Cl-Lösung an den oberen Atemtrakt erzielt keine Bronchodilatation, eher wurde ein Anstieg der Edyn (22%) festgestellt (Abb. 7a).

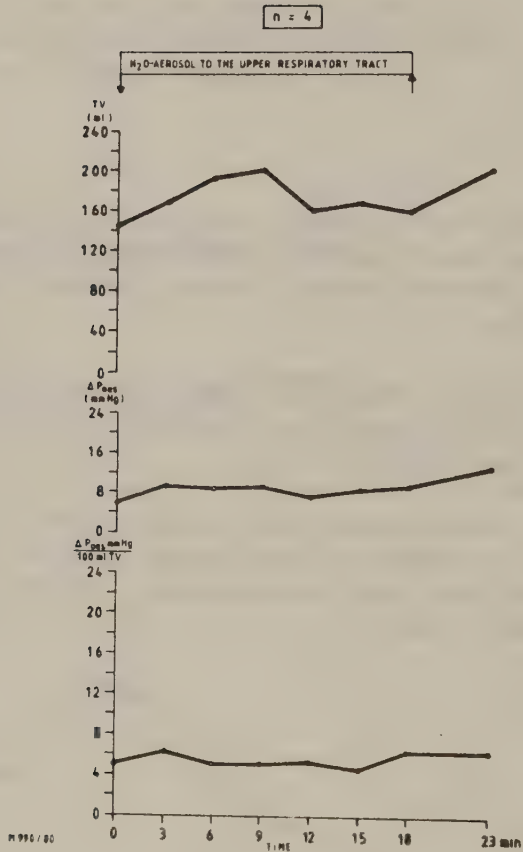
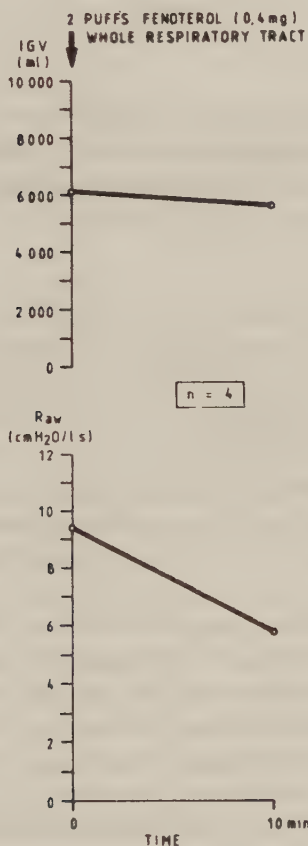


Abb. 7a: Mittelwerte von Edyn $\frac{\Delta P_{oes} \text{ mm Hg}}{100 \text{ ml AZV}}$
 (unten), ΔP_{oes} (Mitte) und AZV (oben)
 während der Untersuchungsreihe mit
 Placebo-Verabreichung an den oberen
 Atemtrakt (n = 4).

Die Wirkung von Fenoterol-Dosier-Aerosol, bei dieser Kontrollgruppe an den gesamten Atemtrakt gegeben, ist in Abbildung 7b dargestellt.



M 991 / 80

Abb. 7b: Mittelwerte von R_t (cm H₂O/l.s) (unten) und IGV (ml) (oben) der gleichen Untersuchungsreihe wie in Abbildung 7a (Fenoterol-Dosier-Aerosol-Verabreichung 0,4 mg) an den gesamten Atemtrakt (n=4).

Die R_t sank bei diesen Patienten um 35% ab. Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte waren während der Anaesthesie bei den Patienten aller Gruppen unverändert.

D Diskussion

Die Therapie der chronisch obstruktiven Bronchitis umfaßt in den meisten Fällen nur 2 verschiedene therapeutische Prinzipien:

1. Die Bekämpfung des bei der Obstruktion immer wieder angehenden oder rezidivierenden Infektes, der dann als bakterielle Bronchitis oder Bronchopneumonie imponieren kann. Der exacerbierte Infekt verschlimmert die chronische Obstruktion oft erheblich. In kurzer Zeit können lebensbedrohliche Zustände eintreten (ULMER, 1964). Im allgemeinen wird man mit den verschiedenen Antibiotica (vorwiegend Tetracycline) wie mit Glucocorticoiden gute Erfolge erzielen.
2. In der Bekämpfung der Obstruktion stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, die verschieden stark

wirksam sind und unterschiedliche Nebenerscheinungen hervorrufen. Die Obstruktion erschwert den physiologischen Reinigungsmechanismus der Lunge, wodurch Bronchialweginfekte angehen oder exacerbieren können.

Die gegen die Bronchialobstruktion wirksamsten Substanzen gehören ganz unterschiedlichen Stoffgruppen an. Schnell wirksam sind die Adrenalinabkömmlinge, die per Inhalation und per os gegeben werden können. Leider ist die Wirkung auch flüchtig und bei manchen Fällen einfach nicht ausreichend. Das Alupent hat sich wegen seiner geringen Nebenwirkungen recht gut bewährt (NICOLAS, 1962).

Bei weniger akuten Anfällen mit mehr chronischer leichter Obstruktion bewähren sich Theophylline, wie das Euphyllin oral. Manchem Patienten bringen auch die intramuskulär verabreichten Depot-Präparate erhebliche Erleichterung. Wegen der diuretischen Wirkung und der günstigen Wirkung auf die Koronar-Durchblutung kommt dem Theophyllin eine auch günstige Allgemeinwirkung zu (ULMER, 1964).

Einige Fälle benötigen die Gabe von Nebennierenrindensteroiden während der kritischen Phase, bei anderen Patienten ist aber eine Steroid-Dauer-Therapie unerlässlich.

In den letzten Jahren hat die Medikamentengabe in Aerosolform (Fenoterol, Sch 1000) bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis erhebliche Vorteile gebracht, im Vergleich zur parenteralen oder oralen Gabe (KRIEGER, 1975; SCHWITTER, 1975; FÜGNER, 1975). Die Wirkung nach Aerosolgabe wurde aufgrund der lokalen Wirkung im deponierten Bereich der Lunge erklärt. Der Mechanismus, durch den das Medikament die Rezeptoren erreicht, ist allerdings noch nicht aufgeklärt und eine direkte Messung der Kinetik von Aerosol noch nicht durchgeführt worden.

Zahlreiche Untersuchungen wurden über Fenoterol als β_2 -stimulierendes Medikament durchgeführt (ROMINGER und POLLMANN, 1972; STEEN et al., 1977; VAUTIN und WOOLCOCK, 1977; SCHULTZE-WERNINGHAUS et al., 1977; CHERVINSKY, 1977; O'DONNELL, 1972; ZIMMERMANN et al., 1978). Diese Autoren bezeichnen das Fenoterol als einen langwirkenden, relativ selektiven

sympathikomimetischen Bronchodilatator. Der Vorteil bei der Verabreichung des Medikamentes in Aerosolform, gegenüber der intravenösen Verabreichung, ist die erheblich geringere erforderliche Dosierung, um eine therapeutische Wirkung zu erreichen. Ein lokaler Wirkungsmechanismus ist hier anzunehmen (BU-CHELT und ROMINGER, 1972; LAROS et al., 1975, 1977). Außerdem ist der Wirkungsmechanismus von β_2 -Adrenergica in vivo noch nicht geklärt worden. Es ist unklar, ob die Wirkung der β -Adrenergica im Bereich der Mediatorenfreisetzung von den Mastzellen oder im Bereich der Bronchialmuskulatur oder an beiden Bereichen gleichzeitig stattfindet (FÜGNER, 1975; JORDE et al., 1975; MARTIN, 1971).

Das respiratorische System kann anatomisch in 2 Bereiche unterteilt werden: die oberen und unteren Atemwege. Zum oberen Teil gehört der Mund und der Nasen-Rachenraum. Zum unteren Atemtrakt gehört die Trachea bis zu den Alveolen.

1. Wirkung von Fenoterol-(Berotec^(R)) Aerosol-Verabreichung an den oberen Atemtrakt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

Die gegenwärtige Studie hat den therapeutischen Effekt von Fenoterol-(Berotec^(R))-Aerosol, an den oberen Atemtrakt gegeben, bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis untersucht. Die Verabreichung war erfolgreich, ebenso wie die übliche Medikamentengabe mit Dosier-Aerosol. Zwischen den beiden Verabreichungen war kein signifikanter Unterschied feststellbar.

Untersuchungen über die Deposition des Medikamentes bei der Aerosol-Verabreichung zeigen eine Deposition von 52,5% der Originaldosis im Rachenbereich (LAROS et al., 1977).

Experimente mit dem Glasmodell der menschlichen Atemwege zeigen eine relativ schnelle Deposition des Aerosols. Diese Abweichung von den theoretischen Erwartungen über den Depositionsort kann durch die Struktur der β_2 -Sympathikomimetika, die schlecht wasserlöslich sind, erklärt werden (LAROS et al., 1975; MORROW, 1966). Der schnelle Eintritt seiner klinischen

Wirkung auf die Bronchialobstruktion (3 - 5 min) macht eine systemische Wirkung unwahrscheinlich.

Die höchsten Plasmaspiegel werden, was auch bei anderen Sympathikomimetika der Fall ist, erst innerhalb von 2 - 3 h nach Aerosol-Verabreichung erreicht (LAROS et al., 1977; EVANS et al., 1973; WALKER et al., 1973).

Die direkte Verabreichung des Medikamentes als Flüssigkeit, im peripheren Bronchialbereich instilliert, zeigt widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. So wird von einigen Autoren behauptet, daß bei dieser Art von Verabreichung eine beschleunigte Resorption erfolgt (BLACKWELL et al., 1974; ENNA und SCHANKER, 1972). Andere haben keinen Unterschied zu der Aerosol-Verabreichung feststellen können (LAROS et al., 1977).

Unsere Resultate stimmen mit den in der Literatur niedergelegten Daten, hinsichtlich der Wirkungsweise von Fenoterol-Aerosol, teilweise überein. Die Verabreichung des Medikamentes, in Aerosolform an die oberen Atemwege gegeben, zeigte im Tierversuch (Hundeversuche) eine lokale lang anhaltende Wirkung auf die in diesem Bereich der Atemwege auslösbare Bronchokonstriktion (ZIMMERMANN et al., 1980b).

Im Vergleich mit den Effekten nach intravenöser Verabreichung von Fenoterol an Hunden scheidet eine resorptiv-systemische Wirkung bei der Verabreichung an die oberen bzw. unteren Atemwege weitgehend aus. Bei der Gabe des Fenoterols an die oberen Atemwege bei Hunden zeigen in diesen Bereich gegebene Dosen eine sehr lang anhaltende Schutzwirkung, die intravenös gegeben ohne erkennbaren Effekt bleibt (ZIMMERMANN et al., 1980a; RUFFIN et al., 1978). Auch widerspricht das Verhalten der Blutdruckwerte einer resorptiv-systemischen Wirkung bei Fenoterolgabe an die oberen bzw. unteren Atemwege.

Nur bei intravenöser Verabreichung kommt es zu entsprechenden Blutdruckreaktionen, welche eine systemische Wirkung erkennen lassen. Nach Fenoterol-Aerosol-Inhalation zeigen sich keine Blutdruckschwankungen.

Nur eine 4fache Dosis erreicht, an die unteren Atemwege verabreicht, einen vergleichbaren Effekt, jedoch nur kurzfristig (ZIMMERMANN et al., 1980b).

Die Meßergebnisse nach intravenöser Verabreichung von Fenoterol bei Hunden verhalten sich, mit Ausnahme des Blutdruckverhaltens, ähnlich, wie für die Verabreichung von Fenoterol an die unteren Atemwege beschrieben (ZIMMERMANN et al., 1980a).

Es ist bekannt, daß ein großer Anteil, der durch ein Dosier-Aerosol inhaliert wird, nicht tiefer als im Mund und Rachen deponiert wird (LAROS et al., 1977; BLACKWELL et al., 1970; EVANS et al., 1971).

Unsere Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, daß lokal verabreichtes Fenoterol die Schleimhaut der oberen Atemwege erreicht, dessen Wirkung derjenigen nach Deposition im gesamten Atemtrakt vergleichbar ist.

Der Wirkort dieses Medikamentes kann bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis im oberen Atemtrakt vermutet werden. Diese Ergebnisse stimmen mit denen anderer Autoren überein (SHORE et al., 1976; OREHEK et al., 1967). Diese Autoren haben gezeigt, daß Sympathikomimetika, als Aerosol im Nasen-Rachenraum verabreicht, ohne Inhalation eine Bronchodilatation erzeugen. Andere Untersuchungen (ULMER und ZIMMERMANN, 1979) haben gezeigt, daß Fenoterol durch

den Mund gegeben und am Ende der Inspiration verabreicht, den gleichen therapeutischen Effekt hat, wie während der Inspiration verabreicht.

Bemerkenswert ist die Geschwindigkeit, mit der die Abnahme der Strömungswiderstände nach Gabe von einer kleinen Dosis (0,0625 mg in 3 min) in den Atemwegen stattfindet. Wegen der starken Nebenwirkungen bei intravenöser Verabreichung dieser Substanzen haben wir auf die Untersuchung des systemischen Effektes einer vergleichbaren Dosierung von Fenoterol bei den Patienten verzichtet.

Fenoterol wirkt also im oberen Bereich der Atemwege im sensorischen Bereich der Reflex-Bronchokonstriktion. Dieser Effekt hält länger an und es genügen deutlich geringere Dosen als bei intravenöser Verabreichung oder bei Gabe an die peripheren Atemwege.

2. Wirkung von Sch 1000-Aerosol (Atrovent^(R))-Verabreichung an den oberen Atemtrakt bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis

Atropin und der Atropinsäureester Sch 1000 spielen wegen ihrer starken broncholytischen Wirkung eine große Rolle in der Behandlung der chronisch obstruktiven Bronchitis.

Atropin oder Atropinabkömmlinge haben eine ebenso gut bronchodilatatorische Wirkung wie die β_2 -Sympathikomimetika. Dem Sch 1000, welches das Acetylcholin kompetitiv antagonistisch verdrängt, kommt für die Behandlung der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung wie bei den akuten Obstruktionsanfällen eine große Bedeutung zu, wenn auch in der Mehrzahl der Patienten keine vollständige Normalisierung der erhöhten Strömungswiderstände mit Sch 1000, ebenso auch nicht mit Katecholaminabkömmlingen, gelingt (KALINER, 1974; ULMER, 1971a).

Bei Sch 1000 liegen experimentelle Untersuchungen an Hunden vor, die nach 0,48 mg Sch 1000, an die oberen Atemwege verabreicht, zeigen, daß Sch 1000 einen prophylaktischen Effekt gegen antigen-induzierte Bronchokonstriktion hat.

Auch nach intravenöser Gabe dieser Substanz konnte ein prophylaktischer Effekt gegen antigen-induzierte Bronchokonstriktion gezeigt werden. Deswegen ist ein systemischer Effekt bei dieser Substanz nicht auszuschließen (ZIMMERMANN und ULMER, 1979).

Die Wirkung von Sch 1000 ist auch bei Patienten mit allergischen Atemwegsobstruktionen nachgewiesen worden (ULMER et al., 1973).

Andere Autoren haben festgestellt, daß bei älteren "Asthmamitteln" Atropin oft eine Rolle spielt. So beruhte die Wirkung der sogenannten Asthma-Zigaretten wahrscheinlich auf den im Rauch zugeführten parasymphathischen Substanzen. Im Vergleich zu den Katecholaminabkömmlingen war aber die Anwendung nicht so erfolgreich und wurde in den letzten Jahren immer mehr in den Hintergrund gedrängt. Von den Katecholaminen stehen inhalative, intravenöse, intramuskuläre, pulverförmige und - in Form von Tabletten - hochwirksame Anwendungsformen zur Verfügung (CROMPTON, 1968; PODLESCH et al., 1967).

Katecholamine wirken direkt an der Bronchialmuskulatur, wenn Acetylcholin am Bronchospasmus beteiligt ist. Gelänge der Nachweis, daß Atropin in der Lage ist, den Bronchospasmus entscheidend zu beeinflussen, so wäre gleichzeitig der Beweis erbracht, daß der Vagusübertragungsstoff Acetylcholin für die Atemwegsobstruktion asthmatischer Zustände von Bedeutung ist. Die Stärke

der Wirksamkeit von Atropin müßte auch eine Beurteilung des Ausmaßes, in welchem Acetylcholin für den Bronchospasmus bei jedem individuellen Patienten verantwortlich zu machen ist, ermöglichen.

Die Autoren stimmen überein, daß mit Sch 1000 (Atrovent^(R))-Aerosol ein gleich guter Effekt wie mit β_2 -Sympathikomimetika bei Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis zu erzielen ist. Die Wirkung setzt rasch ein und erreicht nach 30 min ihr Optimum. Die Wirkung einer einmaligen Inhalation hält länger als 3 h an (NADEL, 1973; NOLTE und ULMER, 1966; NOLTE, 1971).

Bei 3stündlicher Gabe sind die Strömungswiderstände, ebenso wie bei Gabe von β_2 -Sympathikomimetika, zu beeinflussen. Wenn auch der Tagesrhythmus unter einer optimalen broncholytischen Behandlung erhalten bleibt, sind niedrigere Atemwegswiderstände und ein vermindertes intrathorakales Gasvolumen deutlich erkennbar.

Es ist, wie auch bei anderen bronchodilatatorischen Substanzen, bekannt, daß auch mit Atrovent^(R) eine Verbesserung der Strömungsverhältnisse in einem gewissen Ausmaß erzielt werden kann, die in der Größenordnung von 60% des gewünschten idealen Effektes, welcher eine Normalisierung bedeuten würde, liegt. Eine

Steigerung der Dosis bringt, ebenso wie bei den β_2 -Sympathikomimetika, keine Verbesserung (NADEL, 1973).

Insgesamt machen die Untersuchungen deutlich, daß der Vagus für die Pathogenese der Atemwegsobstruktion eine weit größere Bedeutung hat als bis jetzt angenommen wurde (ZIMMERMANN et al., 1979a und b). Der Vagusnerv ist nicht allein an der bekannten Reflexbronchokonstriktion, sondern auch an der pharmakodynamischen und an der antigen-induzierten Bronchokonstriktion beteiligt. Die klinische Therapie der Bronchialobstruktion mit einer vagolytisch wirkenden Substanz steht daher auf einer festen pathophysiologischen Grundlage.

Aufgrund dieser Überlegungen und experimentellen Untersuchungen haben wir das Sch 1000, auch bei Patienten an die oberen Atemwege gegeben, untersucht. Unsere Ergebnisse haben gezeigt, daß lokal verabreichtes Sch 1000 in der Schleimhaut der oberen Atemwege die Wirkung nicht erreicht, die durch Wirkung nach Deposition im gesamten Atemtrakt erzielt wird. Der bronchodilatatorische Effekt nach lokaler Verabreichung an den oberen Atemtrakt war nicht so eindeutig wie bei Fenoterol.

E Zusammenfassung

Der Wirkungsmechanismus von Fenoterol (Berotec^(R)), als typischer Vertreter eines β_2 -sympathikomimetischen Bronchodilatators und Sch 1000 (Atrovent^(R)), mit dem besonderen Charakter eines Anticholinergicums, wurde an Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis untersucht.

Die Untersuchung wurde an 14 narkotisierten Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis durchgeführt.

Eine besondere Untersuchungsmethode erlaubt es, die oberen Atemwege getrennt von den unteren Atemwegen mit Fenoterol-Aerosol und Sch 1000-Aerosol zu belegen.

Nach der Verabreichung von Fenoterol-Aerosol an die oberen Atemwege nahm Edyn um durchschnittlich 50% ab. Nach Verabreichung von Fenoterol-Dosier-Aerosol, an den ganzen Atemtrakt gegeben, nahm die totale Resistance um durchschnittlich 45% ab.

Die orientierenden Ergebnisse mit Sch 1000 lassen noch keine endgültige Aussage zu.

Die Wirkung der Placebo-Inhalation, an die oberen Atemwege gegeben, zeigt einen Anstieg der Mittelwerte von Edyn um 22%, obwohl bei den gleichen Patienten, nach Verabreichung von Fenoterol-Dosier-Aerosol an den gesamten Atemtrakt, R_t signifikant um 35% absank.

Ein direkter starker Effekt des bronchodilatatorischen β_2 -Rezeptorenstimulators am sensorischen Teil des Reflexweges der Bronchokonstriktion ist anzunehmen.

Literatur

=====

- Bauer, R. Pharmakologie und Pharmakokinetik von Atrovent
Wien.med.Wschr. 124, Suppl.21, 12 - 15 (1974)
- Bauer, R.,
H. Wick Ipratropiumbromid (Sch 1000) als Aerosol - ein Anticholinergikum zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankung
Tagesbericht I.Int.Kongreß für Aerosol in der Medizin 19-21, Baden/Wien, 1973
- Bauer, R.,
F.J. Kuhn,
K. Stockhaus,
H. Wick Allgemeine Pharmakologie und sekretionshemmende Wirkung von (8r)-3L-Hydroxy-8-isopropyl-1LH, 5LH, 5 alpha N-tropaniumbromid (+)-tropat (Ipratropiumbromid)
Arzneimittel-Forsch. 26, 974-980 (1976)
- Berg, T.,
H. Bennich,
S.G.J. Johansson In vitro diagnosis of atopic allergy. I. A comparison between provocation tests and the radioallergosorbent test
Int.Arch.Allergy 40, 770-778 (1971)

- Blackwell, E.W., M.E. Connolly, D.S. Davies, C.T. Dollery The fate of isoprenaline administered by pressurised aerosols
Brit.J.Pharmacol.39, 194-195 (1970)
- Blackwell, E.W., R.H. Briant, M.E. Connolly, D.S. Davies, C.T. Dollery Metabolism of isoprenaline after aerosol and direct intrabronchial administration in man and dog
Brit.J.Pharmacol. 50, 587-591 (1974)
- Buchelt, L., K.L. Rominger Phamakokinetik und Metabolismus von Th 1165a beim Menschen
Adv.clin.Pharmacol. Suppl. 4, 37-41
Urban und Schwarzenberg, München 1972
- Bühlmann, A. Experimentelle Untersuchungen über Stenoseatmung
Schweiz.Z.Tuberk. 6, 89 (1949)
- Chervinsky, P. Clinical evaluation of Fenoterol-aerosol in asthma
Ann.Allergy 39, 179-183 (1977)
- Crompton, G.K. A comparison of responses to bronchodilator drugs in chronic bronchitis and chronic asthma
Thorax 23, 46 (1968)

- Dudziak, R. Depolarisierende Muskelrelaxantien
In: Lehrbuch der Anaesthesiologie
p. 279
Schattauer, Stuttgart-New York,
1980a
- Dudziak, R. Kompetitive Blocker nichtdepolarisierender Muskelrelaxantien
In: Lehrbuch der Anaesthesiologie
p. 282
Schattauer, Stuttgart-New York,
1980b
- Enna, S.J., Absorption of saccharides and
L.S. Schanker uzea from the rat lung
Am.J.Physiol. 222, 409-414 (1972)
- Evans, M.E., Pharmacokinetic of inhaled Sal-
J.W. Paterson, butamol in asthmatic patients
A.J. Richards, Brit.J.Pharmacol. 43, 466 (1971)
S.R. Walker
- Evans, M.E., The metabolism of Salbutamol in
S.R. Walker, man
R.T. Brittain, Xenobestica 3, 113-120 (1973)
J.W. Paterson

- Fillinz, M.,
J.G. Widdicombe
Receptors of the lungs and
airways
In: Handbook of Sensory Physiology,
Vol. 3., 81-112
edt. by E. Neil
Springer, Berlin-Heidelberg-
New York, 1972
- Fuchs, E.
Zur chirurgischen Behandlung des
Bronchialsthmas
Schweiz.med.Wschr. 96, 665 (1965)
- Fuchs, E., W.
Gronemeyer
Zur Beeinflussbarkeit des exogen-
allergischen Bronchialasthmas
durch operative Eingriffe am ve-
getativen Nervensystem
Int.Arch.Allergy 18, 145 (1961)
- Fügner, A.
Comparison of the inhibiting effect
of Fenoterol (Berotec) and Salbu-
tamol on mast cell degranulation
and other models of anaphylaxis
8th. Interasthma Congr. Vlissingen,
1975
- Ganz, P.
Die Extirpation des Glomus caro-
ticum zur Behandlung des Asthma
bronchiale
Int.Arch.Allergy 18, 669 (1965)
- Greaser, J.B.,
A.H. Rowe
Inhalation of epinephrine for the
relief of asthmatic symptoms
J.Allergy 6, 415 (1935)
- Hayek, von, H.
Die menschliche Lunge
2. Auflage
Springer, Berlin-Heidelberg-
New York, 1970
- Herxheimer, H.
A guide to bronchial asthma
Acad. Press
London-New York-San Francisco, 1975

- Islam, M.S., Der Wirkungsmechanismus von Sero-
W.T. Ulmer tonin (5-Hydroxytryptamin) und Hist-
amin bei der Atemwegsobstruktion
Respiration 30, 360-377 (1973)
- Islam, M.S., The role of unilateral vagotomy
I.Zimmermann, on reflex bronchoconstriction
W.T. Ulmer Pneumonologie 152, 281-289 (1975)
- Janssen, P.A. Etomidate, a potent non-barbitura-
J. E. Nieme- te hypnotic. Intravenous Etomi-
geers, R.P.H. date in mice, rats, guinea pigs,
Marsboom rabbits and dogs
Int.Arch.Pharmacodyn 2/4,92 (1975)
- Jorde, W., Protektive Wirkung von beta-adre-
H.G. Bohl- nergen Substanzen bei der aller-
mann, P. gischen Rhinitis
Linsemann, Med.Klin. 70, 1314-1316 (1975)
K.Werdemann
- Kaliner, M. Immunologic mechanisms for release
of chemical mediators of anaphy-
laxis from human lung tissue
Canad.med.Ass.J. 110, 431 (1974)
- Kettler, D., Haemodynamics, myocardial-function,
H. Sonntag, oxygen requirement and oxygen sup-
U.W. Donath, ply of the human heart after ad-
A.J.H. Hoeft, ministration of Etomidate
D.Regensbur- Anaesthesiologie,Wiederbelegung 106,
ger, H.D. 81 (1977)
Schenk

- Krieger, E. Effect of various particle sizes in aerosol treatment with a beta-adrenergic agent
Tagung d.Dtsch.Ges.Aerosol-Forsch. Bad Soden, 1975
- Laros, C.D., A model of the pathways of inhaled medicaments to their receptor sites
J. Schwierenga, Respiration 32, 284-293 (1975)
R.J.C.R.A. Vanderschueren
- Laros, C.D., Absorption, distribution and excretion of the tritium-labelled beta stimulation Fenoterol-hydrobromide following aerosol administration and instillation into the bronchial tree
P. Urk, K.L. Respiration 32, 131-140 (1977)
Rominger
- Löllgen, H., Therapeutische Möglichkeiten bei chronisch unspezifischen Atemwegserkrankungen. Teil I.
I. Löllgen-Horres, G. v. Nieding Fortschr.Med. 94, 1276 (1976a)
- Löllgen, H. Therapeutische Möglichkeiten bei chronisch unspezifischen Atemwegserkrankungen. Teil II.
I. Löllgen-Horres, G. v. Nieding Fortschr.Med. 94, 1375 (1976b)
- Macklem, P.T., Resistance of control and peripheral airways measured by a retrograde catheter
J. Mead J.appl.Physiol. 22, 395 (1967)
- Macklem, P.T., Partitioning of pulmonary resistance in the dog
A.J. Woolcock, J.appl.Physiol. 26, 798 (1969)
S.C. Hogg, J.A.
Nadel, N.S. Wilson

- Macklin, C.C. The dynamic bronchial tree
Amer.Rev.Tuberc. 25, 293 (1932)
- Martin, L.E. Inhibition of cellular anaphy-
laxis by beta-stimulants
Post-grad.med. J. 47, suppl.
26-30 (1971)
- Matthys, H. Häufigkeit, Diagnostik und The-
rapie chronisch broncho-pulmo-
naler Erkrankungen
Z.Lungen- und Atmungsforchung
23, Nr. 1, (1976)
- McDougal, M.D., The action of drugs on isolated
G.B. West mammalian bronchial muscle
Brit.J.Pharmacol. 8, 26 (1953)
- Miller, W.S. The musculature of the finer di-
visions of the bronchial tree
and its relation to certain patho-
logical conditions
Amer.Rev.Tuberc.Dis. 5, (Balti-
more) 689 (1921)
- Mills, J., Activity of lung irritant recep-
H.Sellick, tors in pulmonary micro-embolism,
J.G. Widdi- anaphylaxis and drug-induced bron-
combe choconstriction
J.Physiol. 203, 333-357 (1969)

- Morrow, P.E. Task group on lung dynamics.
Deposition and retention models
for internal dosimetry of the
human respiratory tract
Hlth Physics 12, 13 (1966)
- Müller, R. Beiträge zur Anatomie, Histologie,
und Physiologie des Nervus vagus
zugleich ein Beitrag zur Neurolo-
gie des Herzens, der Bronchien und
des Magens
Dtsch.Arch.Klin.Med. München 101,
421-481 (1911)
- Nadel, J.A. Aerosol effects on smooth muscle
and airway visualization technique
Arch.int.Med. 131, 83 (1973)
- Nadel, J.A.,
J.G. Widdi-
combe Reflex effects of upper airway
irritant and total lung re-
sistance and blood pressure
J.appl.Physiol. 17, 861-865
(1962)
- Nicolas, R. Lungenfunktionsanalytische Unter-
suchungen zur symptomatischen The-
rapie chronischer Bronchialobstruk-
tion
Med.Welt 47, 2536 (1962)
- Nolte, D. Reizbarkeit des Bronchialsystems
gegenüber exogenen Noxen
Med.Klin. 55, 319 (1971)

- Nolte, D.,
W.T. Ulmer
Der Einfluß kalten Wetters auf die
Lungenresistance
Beitr.Klin.Tuberk. 134, 54 (1966)
- O'Donnell,
S.R.
An examination of some beta-adre-
noreceptor stimulants for selecti-
vity using the isolated trachea
and arteria of the guinea pig
Europ.J.Pharmacol. 19, 371-379
(1972)
- Offermeier, J.
Synergistic effects of Sch 1000
and beta-adrenergics on isolated
organs
Postgrad.-med.J. 51, Suppl. 7,
117 (1975)
- Orehek, J.,
P. Gayraud,
C. Grimaud,
J. Charpin
Patient error in use of broncho-
dilator - metered aerosol
Brit.med.J. 1, 76 (1967)
- Orie, N.G.M.,
H.J. Sluiter
Bronchitis
Royal Vangorcum, Assem 1964
- Paintal, A.S.
The mechanism of excitation of
type-J-receptors and J-reflex
In: Breathing
Hering-Breuer-Centenary Sympo-
sium, 59-70
Ed. R. Porter, Churchill, Lon-
don, 1970
- Pfaerschner,
W., E. Stre-
semann
Extirpation des glomus caroticum
bei Asthma bronchiale mit länge-
rer Nachbehandlung
Klin.Wschr. 43, 1223 (1965)

- Pittmann, K.A., Metabolism in vitro, in vivo
D. Rosi, R. of pentazocine
Cherniak, A.J. Biochem.Pharmacol.18, 1673
Merola, W.P. (1969)
Conway
- Podlesch, I., Dauer und Stärke der Wirkung
G. Baving, von intravenöser und peroral
W.T. Ulmer verabreichtem sowie inhalier-
tem Orciprenalin auf den Strö-
mungswiderstand der Atemwege
bei obstruktiven Atemwegser-
krankungen
Arzneimittel-Forsch. 16, 1511
(1967)
- Rackemann, F.M. Intrinsic asthma
J. Allergy 11, 147-162 (1940)
- Reichel, G. Die alveoläre Ventilation und
ihre Störungen
Ergeb.Inn.Med. u.Kinderheil-
kunde 23, 260
Springer, Berlin 1965
- Rominger, K.L., Vergleichende Pharmakokinetik
W. Pollmann von Fenoterol-hydrobromid bei
Ratte, Hund und Mensch
Arzneimittel-Forsch. 22, 1190-
1196 (1972)
- Ruffin, R.E., A comparison of the protective
D.W. Cocke- effect of Fenoterol and Sch 1000
roft, F.E. on allergen-induced asthma
Hagraeve J.Allergy clin.Immunol. 61, 42
(1978)

- Schüler, K.G. Ein Beitrag zur Physiologie und
Pharmakologie der Bronchomotorik
der Ratte anhand einer neuen
Methode
Dissertation, Essen 1970
- Schultze-Werninghaus, G., M. Anticholinergika in der Therapie
obstruktiver Atemwegserkrankungen
Ruediger, Atemwegs- und Lungenkrankheiten 3,
E. Gonsior 5 - 12 (1977)
- Schwitter, E. Die Inhalation von β -Stimulatoren
Schweiz.med.Wschr. 105, 487-499
(1975)
- Shore, S.C., Buccal administration of fenoterol-
E.G. Weinberg, aerosol in young children with
M.H. Dürr asthma
S.Afr.med.J. 50, 1363-1364 (1976)
- Steen, S.N., Clinical efficacy of nebulized
J. Kuo, fenoterol in bronchospastic
R. Smith, disease
D. Greeman, IRCS Med.Sci. 5, 491-493 (1977)
G.N. Beall
- Stepanek, J. Broncholytische Therapie - β_2 -
Stimulation und Vagolyse aus
tierexperimenteller Sicht
Schweiz.med.Wschr. 108, 1893-1896
(1978)

- Stöhr, Ph., jr. Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems
In: Handbuch d. mikroskop. Anatomie des Menschen, Bd. IV/5
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957
- Stöker, L. Muskelrelaxantien: Allgemeine physiologische Grundlagen, S. 74
Thieme, Stuttgart 1972
- Thiringer, G.,
N. Svedmyr Comparison of infused and inhaled terbutaline in patients with asthma
Scand.J.resp.Dis. 57, 17 (1976)
- Ulmer, W.T. Die Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen
Allergie u. Asthma 10, 183 (1964)
- Ulmer, W.T. Lungenfunktionsprüfungen bei Silikose
Med.Welt 29, 1642 (1965)
- Ulmer, W.T. Unspezifische chemisch-physikalische Reize als Ursache von Asthmaanfällen
Schweiz.med.Wschr. 96, 941 (1966)
- Ulmer, W.T. Bronchospasmolytics in obstructive airway diseases
Respiration 26, 107 (1969)
- Ulmer, W.T. Inhalationstherapie mit Atropinderivaten
Med.klin. Wschr. 9, 326-229 (1971a)

- Ulmer, W.T. Krankheiten der Atmungsorgane
In: Inn.Med.
Ein Lehrbuch f. Studierende und
Ärzte, Bd. 1, 3.Auflage, S. 567
Springer, Berlin-Heidelberg-New
York, 1971b
- Ulmer, W.T. Die chronische Bronchitis
Klinik, Pathophysiologie, The-
rapie
Hoffmann-La Roche, Grenzach-
Baden, 1972
- Ulmer, W.T. Der Weg zur kontrollierten Thera-
pie der Atemwegserkrankungen
Prax.Pneumol. 29, 709 (1975)
- Ulmer, W.T. Bronchitis, Asthma, Emphysem
Handbuch inn.Med. Bd. IV/2
Springer, Berlin-Heidelberg-
new York, 1979
- Ulmer, W.T.,
E. Reif Die obstruktiven Erkrankungen
der Atemwege
Dtsch.med.Wschr. 90, 1803 (1965)
- Ulmer, W.T.,
E. Reif,
W. Weller Die obstruktiven Atemwegser-
krankungen
Thieme, Stuttgart, 1966
- Ulmer, W.T.,
G.Reichel,
D. Nolte Die Lungenfunktion
Physiologie und Pathophysiologie.
Methodik.
Thieme, Stuttgart, 1976

- Ulmer, W.T.,
M.S. Islam Die Acetylcholinempfindlichkeit
des Bronchialbaumes
Respiration 31, 137-145 (1974)
- Ulmer, W.T.,
K. Dorsch,
J. Iravani,
K.-G.Schüler,
G. Stempel,
E. Vastag Anticholinergika als Bronchodi-
latatoren
Arzneimittel-Forsch.23, 468 (1973)
- Ulmer, W.T.,
I. Zimmermann The site and significance of sen-
sory receptors in reflex-broncho-
constriction
In: Mechanisms of Respiratory
Disease, p. 169
Balkema, Cape-Town, 1979
- Ulmer, W.T.,
I. Zimmermann,
D. Schlenkhoff Einseitige Vagus-Sympathikus-Durch-
trennung (KUX-Operation) und einsei-
tige Durchtrennung des Nervus laryn-
geus cranialis (Bochumer Operation)
bei Patienten mit chronischer Atem-
wegsobstruktion
Bochumer Treff 1981
Gedon & Reuss, München, 1982
- Vastag, E.,
K. Wass,
I. Nagy Bronchoconstriction reflex in
bronchial asthma
Pneumologie, Suppl., 259-265
(1976)

- Vautin, L.J.,
A.S. Woolcock Protective effect of the aerosol,
beta-adrenergic drug (Berotec(R))
on bronchial response to metha-
cholin in asthma
Australian Society for Medical
Research Meeting, December 1977
- Walker, S.R.,
M.E.A.J. Ri-
chards, J.W.
Paterson The fate of (14 _C)-disodium cromoglycate in man
Pharm.Pharmac. 24, 525-531 (1972)
- Walker, S.R.,
M.E. Evans,
A.S. Richards,
J.W. Paterson The clinical pharmacology of oral
and inhaled salbutamol
Clin.Pharmac.Ther. 13, 861-867 (1973)
- Widdicombe, J.G. Respiratory reflexes in man and
other mammalian species
Clin.Sci. 21, 163-170 (1961)
- Widdicombe, J.G. Respiratory reflexes
In: Handbook of Physiology
section 3: Respiration Vol. I,
p. 585-630
Amer.Physiol.Soc., Washington, 1964
- Widdicombe, J.G.,
D.C. Kent,
J.A. Nadel Mechanism of bronchoconstriction
during inhalation of dust
J.appl.Physiol. 17, 613-616 (1962)

- Wiesner, O., H. Mähr, O. Haude-
rer Vorläufige Ergebnisse nach beid-
seitiger Glomusresektion bei ob-
struktiven Atemwegserkrankungen
Wien.med.Wschr. 28, 453 (1976)
- Zeilhofer, R.,
E. Schmidt Über den Wirkungsmechanismus der
Ergebnisse bei der chronischen
Bronchitis
Ärztl.Wschr. 12, 49, 1107 (1957)
- Zimmermann, I. Untersuchungen zur Lokalisation
bronchodilatatorischer Wirkung
im Bronchialsystem
Dissertation, Ruhr-Universität Bochum, 1980
- Zimmermann, I.,
M.S. Islam, K.G.
Lanser, W.T.
Ulmer Antigen-induced airway obstruction
and the influence of vagus blockade
Respiration 33, 95-103 (1976^A)
- Zimmermann, I.,
W.T. Ulmer Antigen-induzierte Atemwegsobstruk-
tion und Empfindlichkeitssteigerung
der Bronchomotorik
Respiration 34, 141-151 (1977)
- Zimmermann, I.,
P. Curschmann,
W.T. Ulmer The effect of sympathicomimetics
and anticholinergics on antigen-
induced airway obstruction
Arzneim.-Forsch. 28, 2256-2260
(1978):
- Zimmermann, I.,
W. Walkenhorst,
W.T. Ulmer The location of sensoric broncho-
constricting receptors in the
upper airways
Respiration 38, 1-11 (1979a)

- Zimmermann, I.,
P. Curschmann,
J. Kowalski,
W.T. Ulmer Therapeutical influence of vagus
blockade on antigen-induced air-
way obstruction
Respiration 37, 1 - 6 (1979b)
- Zimmermann, I., A β_2 -receptor stimulating drug
W.T. Ulmer (Fenoterol) and an atropine
derivate drug (Sch 1000) on an-
tigen-induced bronchoconstriction
Acta Biol.Med.Exp. 4, 115-117
(1979)
- Zimmermann, I., Wirkort von β_2 -Rezeptoren stimu-
A.A. Bugalho lierenden Bronchodilatatoren.
de Almeida, Untersuchungen mit Fenoterol
W.T. Ulmer (Berotec) bei allergischer Atem-
wegsobstruktion an gegen Ascaris
suum überempfindlichen Hunden
Klin.Wschr. 58, 395-402 (1980a)
- Zimmermann, I., The site of action of a β_2 -receptor
A.A. Bugalho stimulating drug (Fenoterol) on
de Almeida, antigen-induced bronchoconstriction
W.T. Ulmer Lung 158, 15-23 (1980b)
- Zimmermann, I., Partial sensory denervation of the
A.A. Bugalho de upper respiratory tract on allergen
Almeida, W.T. and histamine induces bronchocon-
Ulmer striction
Respiration, 1983 im Druck

Herrn Professor Dr.med. W.T. Ulmer danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, und ich bin ihm besonders dankbar für die verständnisvolle Betreuung.

Mein Dank gilt Frau Dr. med. I. Zimmermann für ihre Unterstützung bei der Einführung in die praktische Durchführung der Untersuchung und die jederzeit großzügige und freundliche Hilfe bei auftauchenden Problemen.

L E B E N S L A U F
=====

Name:	Nassery
Vorname:	Wassima
Geburtsdatum:	23. September 1944
Geburtsort:	Kabul/Afghanistan
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	geschieden
Beruf des Ehemannes:	Arzt
Eltern Vater:	Architekt
Mutter:	Hausfrau
Schulabschluß:	Abitur 1962
Studium:	Medizin 1963
	- Staatsexamen 1969 -
1969 - 1970	Anaesthesistin - Chirurgie der Universität Kabul
1970 - 1972	Anaesthesistin-Marien-Hospital Gelsenkirchen
1. 9. 1972	Anaesthesistin - Berufsgenossen- schaftliche Krankenanstalten "Bergmannsheil Bochum"

